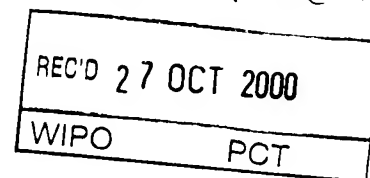


PCT/EP 00/09271
10/089933
EP 0019272

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



4

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 199 47 788.4

Anmeldetag: 5. Oktober 1999

Anmelder/Inhaber: BAYER AG, Leverkusen/DE

Bezeichnung: Verfahren und Vorrichtung zum Bewegen von Flüssigkeiten

IPC: B 01 J, C 12 Q,

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 24. Juli 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Verfahren und Vorrichtung zum Bewegen von Flüssigkeiten

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zum Bewe-
5 gen und Dosieren von Flüssigkeitsmengen im mikroskopischen Maßstab mit einem
Volumen von insbesondere 10^{-9} bis 10^{-6} Liter mit einem elektrischen Feld unter Nut-
zung eines Trägers mit einer ultraphoben Oberfläche gegebenenfalls in Verbindung
mit einer ultraphoben Dosierspitze.

10 Das Manipulieren und insbesondere das Dosieren von kleinsten Flüssigkeitstropfen,
die ein Volumen in der Größenordnung von 10^{-12} - 10^{-6} Liter bzw. einen Durch-
messer in der Größenordnung von ca. 0,01 - 1 mm aufweisen, ist auch heute noch ein
Problem, weil bei diesem auch als Mikrodosieren bezeichneten Vorgang selbst
15 kleinste Flüssigkeitsverluste bereits zu erheblichen Abweichungen von der ge-
wünschten Dosiermenge führen. Solche Flüssigkeitsverluste entstehen z.B., wenn der
Flüssigkeitstropfen entlang einer konventionellen Oberfläche verschoben wird, weil
selbst bei sehr glatten Flächen ein Teil des Flüssigkeitstropfen an der Oberfläche
bzw. für die Verschiebung üblicherweise verwendeten Spitze haftet.

20 Es stellt sich deshalb die Aufgabe ein Verfahren zum Bewegen und Dosieren von
Flüssigkeitstropfen mit einem Volumen von insbesondere kleiner als 10^{-6} Liter ohne
nennenswerten Flüssigkeitsverlust zur Verfügung zu stellen.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch die Bereitstellung eines Verfahrens zum
25 Mikrodosieren von Flüssigkeitstropfen gelöst, bei dem die Flüssigkeitstropfen mit
einem inhomogenen elektrischen Feld auf einem Träger mit einer ultraphoben Ober-
fläche verlustfrei bewegt werden.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zum Bewegen oder Dosieren von
30 Flüssigkeitstropfen im mikroskopischen Maßstab, dadurch gekennzeichnet, dass die
Flüssigkeitstropfen auf einem Träger mit einer ultraphoben Oberfläche mit einem

inhomogenen elektrischen Feld, bevorzugt mit einem inhomogenen Feld zwischen dem Träger und einem Manipulator, bewegt werden.

5 Vorzugsweise wird als Manipulator eine elektrisch geladene Spitze oder ein Draht, insbesondere eine Spitze oder ein Draht mit einer ultraphoben Oberfläche verwendet.

10 In einer bevorzugten Ausführung wird zur Erzeugung des elektrischen Feldes zwischen dem Manipulator und dem Träger eine Spannung von 100 bis 1000 Volt, vorzugsweise von 400 bis 600 Volt angelegt. Die Spannung kann stark variieren je nach Geometrie der Anordnung.

15 Gegenstand der Erfindung ist auch eine Vorrichtung zum Mikrodosieren von Flüssigkeitstropfen die wenigstens einen Träger mit einer ultraphoben Oberfläche, gegebenenfalls mindestens ein Flüssigkeitsreservoir, einen elektrisch aufladbaren Manipulator und ein Mittel zur Erzeugung eines inhomogenen elektrischen Feldes aufweisen. Dieser Manipulator kann gegebenenfalls auch eine ultraphobe Spitze/Draht oder dergleichen sein.

20 Ein Flüssigkeitstropfen im Sinne der Erfindung besteht aus einer beliebigen Flüssigkeit und weist bevorzugt ein Volumen von 10^{-12} bis 10^{-6} Liter, insbesondere bevorzugt von 10^{-9} bis 10^{-6} Liter auf. Ein solcher Tropfen wird erfindungsgemäß mit einem verschiebbaren elektrischen Feld auf einer ultraphoben Oberfläche verlustfrei bewegt.

25 Weiterhin bevorzugt wird ein Flüssigkeitstropfen mittels des elektrischen Feldes aus einem Flüssigkeitsreservoir abgeteilt. Mehrere Flüssigkeitstropfen können mittels des elektrischen Feldes auf einer ultraphoben Oberfläche miteinander vereinigt und dabei vermischelt werden. All diese Verfahrensschritte können auch in einer beliebigen

in einer bevorzugten Ausgestaltung soll die Spitze ein elektrisch leitendes Material sein. Die Spitze, die vorzugsweise einen Durchmesser von 0,01 bis 1 mm hat, eine beliebige

Länge aufweist, eine ultraphobe Oberfläche aufweist, und einem vorzugsweise metallischen Träger. Mit dieser Spitze werden Flüssigkeitstropfen auf der ultraphoben Oberfläche verschoben. Dadurch, dass die Spitze eine ultraphobe Oberfläche aufweist, bleiben keine Flüssigkeitsanteile an der Spitze haften.

5

Da die Flüssigkeitstropfen sowohl an der Spitze als auch auf der ultraphoben Oberfläche nahezu die Form einer Kugel annehmen, kann deren Volumen sehr einfach aus dem, z.B. unter einem Mikroskop ermittelten Durchmesser berechnet werden.

10

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weist das Flüssigkeitsreservoir der Vorrichtung eine Anordnung zur elektrostatischen Aufladung auf.

15

Ultraphobe Oberflächen im Sinne der Erfindung zeichnen sich dadurch aus, dass der Kontaktwinkel eines Wassertropfens, der auf der Oberfläche liegt, mehr als 150° beträgt und der Abrollwinkel 10° nicht überschreitet.

20

Als Abrollwinkel wird hier der Neigungswinkel einer grundsätzlich planaren aber strukturierten Oberfläche gegen die Horizontale verstanden, bei dem ein stehender Wassertropfen des Volumens $10\mu\text{l}$ aufgrund der Schwerkraft bewegt wird, wenn die Oberfläche geneigt wird.

25

Solche ultraphoben Oberflächen sind z.B. in den Offenlegungsschriften WO 98/23549, WO 96/04123, WO 96/21523 und WO 96/34697 offenbart, die hiermit als Referenz eingeführt werden und somit als Teil der Offenbarung gelten.

30

In einer bevorzugten Ausführungsform weist die ultraphobe Oberfläche eine Oberflächentopographie auf, bei der die Ortsfrequenz f der einzelnen Fourierkomponenten und deren Amplituden $a(f)$ ausgedrückt durch das Integral der Funktion $F(\log f) = 3 + \log(a(f) f)$ errechnet zwischen den Integrationsgrenzen $\log(f_1/\mu\text{m}^{-1}) = -3$ und $\log(f_2/\mu\text{m}^{-1}) = 3$, mindestens 5 beträgt und besteht aus einem hydrophoben Material oder aus einem haltbar hydrophobierten Material. Eine solche ultraphobe Oberfläche ist in

der unveröffentlichten deutschen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen 19 860 136.0 beschrieben.

5 Bevorzugt ist die ultraphobe Oberfläche eine Aluminium-Oberfläche, die mit Mikrostrukturen versehen, eloxiert, gegebenenfalls gesealt, kalziniert, gegebenenfalls mit einer Haftvermittlerschicht beschichtet und anschließend mit einem hydrophoben und/oder oleophoben Überzug versehen wird, so wie es in der unveröffentlichten deutschen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen 19 860 137.9 beschrieben ist.

10 Die Manipulator und/oder der Träger kann insgesamt aus Aluminium gefertigt sein oder weist vorzugsweise einen Aluminium-Überzug auf, wobei das Aluminium, wie oben angegeben behandelt wird.

15 Ebenfalls bevorzugt ist die ultraphobe Oberfläche eine Aluminium-Oberfläche, die gegebenenfalls anodisch oxidiert, mit heißem Wasser oder Wasserdampf gesealt, gegebenenfalls mit einer Haftvermittlerschicht beschichtet und anschließend mit einem hydrophoben und/oder oleophoben Überzug versehen wird, so wie es in der unveröffentlichten deutschen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen 19 860 138.7 beschrieben ist. Die Dosierspitze kann insgesamt aus Aluminium gefertigt sein oder
20 weist vorzugsweise einen Aluminium-Überzug auf, wobei das Aluminium, wie oben angegeben behandelt wird.

25 Weiterhin bevorzugt ist die ultraphobe Oberfläche eine Oberfläche, die mit Ni(OH)_2 -Partikeln beschichtet, gegebenenfalls mit einem Haftvermittler überzogen und anschließend mit einem hydrophoben und/oder oleophoben Überzug versehen wird, so wie es in der unveröffentlichten deutschen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen 19 860 139.5 beschrieben ist. Vorzugsweise haben die Ni(OH)_2 -Partikel einen Durchmesser d_{50} von 0.5 bis 20 μm .

Wolframcarbid, das mit einem Laser-Strukturiert, gegebenenfalls mit einem Haftvermittler beschichtet und anschließend mit einem hydrophoben und/oder oleophoben

Überzug versehen wird, so wie es in der unveröffentlichten deutschen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen 19 860 135.2 beschrieben ist. Vorzugsweise wird die Dosierspitze nur mit Wolframcarbid beschichtet, das dann wie oben angegeben behandelt wird. Vorzugsweise hat das Wolframcarbid eine Schichtdicke von 10 bis 500 µm.

Außerdem bevorzugt wird die Oberfläche mit einem Strahlmittel gesandstrahlt, gegebenenfalls mit einer Haftvermittlerschicht beschichtet und anschließend mit einem hydrophoben und/oder oleophoben Überzug versehen, wie es in der unveröffentlichten deutschen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen 19 860 140.9 beschrieben ist.

Als hydrophober und/oder oleophober Überzug der genannten Oberflächen eignen sich alle grenzflächenaktiven Phobierungshilfsmittel mit beliebigen Molmassen. Bei diesen Verbindungen handelt es sich um kationische, anionische, amphotere und/oder nicht-ionische grenzflächenaktive Verbindungen, wie sie z.B. im Verzeichnis „Surfactants Europa, A Dictionary of Surface Active Agents available in Europe, Edited by Gordon L. Hollis, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1995 aufgeführt werden.

Als anionische Phobierungshilfsmittel sind beispielsweise zu nennen: Alkylsulfate, Ethersulfate, Ethercarboxylate, Phosphatester, Sulfosuccinate, Sulfosuccinamide, Paraffinsulfonate, Olefinsulfonate, Sarcosinate, Isothionate, Taurate und Lingnische Verbindungen.

Als kationische Phobierungshilfsmittel sind beispielsweise quaternäre Alkylammoniumverbindungen und Imidazole zu nennen.

Amphotere Phobierungshilfsmittel sind zum Beispiel Betaine, Glycinate, Propionate und Imidazole.

Nichtionische Phobierungshilfsmittel sind beispielsweise: Alkoxylate, Alkylamide, Ester, Aminoxide und Alkylpolyglykoside. Weiterhin kommen in Frage: Umsetzungsprodukte von Alkylenoxiden mit alkylierbaren Verbindungen, wie z. B. Fettalkoholen, Fettaminen, Fettsäuren, Phenolen, Alkylphenolen, Arylalkylphenolen, wie Styrol-Phenol-Kondensate, Carbonsäureamiden und Harzsäuren.

Besonders bevorzugt sind Phobierungshilfsmittel bei denen 1 bis 100 %, besonders bevorzugt 60 bis 95 % der Wasserstoffatome durch Fluoratome substituiert sind. Beispielfhaft seien perfluoriertes Alkylsulfat, perfluorierte Alkylsulfonate, perfluorierte Alkylphosphonate, perfluorierte Alkylphosphinate und perfluorierte Carbonsäuren genannt.

Bevorzugt werden als polymere Phobierungshilfsmittel zur hydrophoben Beschichtung oder als polymeres hydrophobes Material für die Oberfläche Verbindungen mit einer Molmasse $M_w > 500$ bis 1.000.000, bevorzugt 1.000 bis 500.000 und besonders bevorzugt 1500 bis 20.000 eingesetzt. Diese polymeren Phobierungshilfsmittel können nichtionische, anionische, kationische oder amphotere Verbindungen sein. Ferner können diese polymeren Phobierungshilfsmittel Homo- und Copolymerisate, Pfropf- und Pfropfcopolymerisate sowie statistische Blockpolymere sein.

Besonders bevorzugte polymere Phobierungshilfsmittel sind solche vom Typ AB-, BAB- und ABC-Blockpolymere. In den AB- oder BAB-Blockpolymeren ist das A-Segment ein hydrophiles Homopolymer oder Copolymer, und der B-Block ein hydrophobes Homopolymer oder Copolymer oder ein Salz davon.

Besonders bevorzugt sind auch anionische, polymere Phobierungshilfsmittel, insbesondere Kondensationsprodukte von aromatischen Sulfonsäuren mit Formaldehyd und Alkyl-naphthalinsulfonsäuren oder aus Formaldehyd, Naphthalinsulfonsäuren

Weiterhin bevorzugt sind Kondensationsprodukte, die durch Umsetzung von Naphtholen mit Alkanolen, Anlagerungen von Alkylenoxid und mindestens teilweiser Überführung der terminalen Hydroxygruppen in Sulfogruppen oder Halbestern der Maleinsäure und Phthalsäure oder Bernsteinsäure erhältlich sind.

5

In einer anderen bevorzugten Ausführung ist das Phobierungshilfsmittel aus der Gruppe der Sulfobernsteinsäureester sowie Alkylbenzolsulfonate. Weiterhin bevorzugt sind sulfatierte, alkoxylierte Fettsäuren oder deren Salze. Als alkoxylierte Fettsäurealkohole werden insbesondere solche mit 5 bis 120, mit 6 bis 60, ganz besonders bevorzugt mit 7 bis 30 Ethylenoxideinheiten versehene C₆-C₂₂-Fettsäurealkohole, die gesättigt oder ungesättigt sind, insbesondere Stearylalkohol, verstanden. Die sulfatierten alkoxylierten Fettsäurealkohole liegen vorzugsweise als Salz, insbesondere als Alkali- oder Aminsalze, vorzugsweise als Diethylaminsalz vor.

10

Bevorzugte Anwendungsgebiete für das erfindungsgemäße Verfahren und die erfindungsgemäße Vorrichtung sind biochemische oder chemische Verfahren, bei denen mikroskopische Flüssigkeitsvolumina bewegt, vermischt oder dosiert werden müssen. Als Beispiele seien hier erwähnt:

15

Die Polymerasekettenreaktion PCR (polymerase chain reaction), ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) oder die Bestimmung von Enzymaktivitäten.

20

Das erfindungsgemäße Verfahren ist einfacher durchzuführen als die konventionelle Mikrodosierung mit Hilfe von Drücken. Durch die minimale Adhäsion der Flüssigkeitstropfen an den ultraphoben Oberflächen ist die Manipulation von kleinsten Flüssigkeitsmengen ohne Verluste möglich. Dadurch können Dosierfehler vermieden werden.

25

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Dosierung von Flüssigkeiten im mikroskopischen Maßstab, insbesondere im Bereich von 10⁻⁶ bis 10⁻¹² Liter.

30

Nachfolgend wird die erfindungsgemäße Vorrichtung anhand der Figuren 1 beispielhaft näher erläutert.

Fig. 1 zeigt eine Kunststoffplatte zum Verschieben von Flüssigkeitstropfen 4.5 mit einer Vielzahl von Elektroden 3

Fig. 2 zeigt eine Aluminiumplatte mit einer elektrisch geladenen Spitze 5 als Manipulator

10 Fig. 3 zeigt eine runde Spitze 1 mit Ringelektrode 2 zur Entnahme kleiner Flüssigkeitsvolumina 4 aus einem Vorrat 3 (Querschnittszeichnung).

15 Fig. 4 zeigt eine Anordnung von drei Spitzen 1 zur Bildung eines nahezu dreieckförmigen Spaltes M, der anstelle der Ringelektrode 2 in Fig. 3 zur Entnahme kleiner Flüssigkeitsmengen aus einem Vorrat verwendet werden kann.

Beispiele

Beispiel 1

5 Die Figur 1 zeigt eine erfindungsgemäße Vorrichtung 1 zum rückstandsfreien Bewegen von Flüssigkeitstropfen (hier wässrige Lösungen) auf festen Oberflächen.

Die Vorrichtung besteht aus einem Substrat 2 (hier Plexiglas), an dessen Oberfläche
10 runde elektrisch leitfähige Elektroden 3 (Durchmesser 1 mm, Abstand 5 mm) eingebracht sind, die mit der Oberfläche des Substrates bündig sind. An die einzelnen Elektroden 3 können verschiedene Spannungen gegeneinander angelegt werden.

Die Oberfläche des Substrates 2 wird mit einem ca. 5 µm dicken elektrisch isolierenden ultraphoben Überzug versehen. Dazu wird auf das Substrat eine ca. 5 µm dicke
15 Schicht aus Aluminium aufgedampft. Die Al-Schicht wird vollständig anodisch oxidiert, mit heißem Wasserdampf behandelt und mit einem hydrophoben Überzug versehen. Zur Herstellung des hydrophoben Überzugs wird das Substrat 5 Stunden bei pH 7 in eine 1 gew.-%ige Lösung aus Fluowet PL80 der Firma Clariant getaucht, mit Wasser gespült und bei 60°C getrocknet.

20

Herstellung des ultrahydrophoben Überzugs:

a. Metallisierung:

Auf das Substrat wird eine ca. 5 µm dicke Aluminiumschicht thermisch aufgedampft.
25 Die Oberfläche wurde anschließend in destilliertem Chlorform (CHCl_3) 3 min. entfettet.

b. Anodische Oxidation:

Die anodische Oxidation der Aluminiumoberfläche wurde in 1n Schwefelsäure unter
30 kontinuierlicher Elektrolytbewegung bei laminaren Strömungsbedingungen durchgeführt. Die Elektrolyttemperatur von 20°C wurde durch einen Thermostat geregelt. Der Abstand des Substratmaterials zur Gegenelektrode aus AlMg3, halbhart betrug 5

cm. Die Stromdichte während der anodischen Oxidation wurde konstant auf 10 mA/cm² geregelt. Die Oxidation wurde solange fortgeführt bis eine etwa 2-3 µm dicke Oxidschicht entstanden war.

5 c. Wasserbehandlung:

Nach der anodischen Oxidation wurde die Probe 5 min. in destilliertem Wasser und anschließend 1 min. in Methanol gespült. Nach dem Trocknen (Luft, Raumtemperatur) wurde die Probe in einem Becherglas, das zuvor mehrfach mit destilliertem Wasser gekocht wurde, in destilliertem Wasser bei 100°C 15min behandelt. Nach
10 dieser Behandlung wurde in Methanol gespült (1 min) bei 80°C im Trockenschrank 1 Stunde getrocknet.

Die Al-Schicht ist durch diese Behandlung vollständig in eine Aluminiumoxidschicht umgewandelt worden.

15

Handhabung der Vorrichtung:

Zunächst liegen alle Elektroden 9,9' auf dem gleichen elektrischen Potential. Ein Tropfen 7 kann auf der Oberfläche in die Richtung einer direkt benachbarten Elektrode bewegt werden, indem diese Elektrode auf ein Potential von 800 V gegenüber
20 den übrigen Elektroden geschaltet wird. Anschließend liegt der Tropfen über der betreffenden Elektrode.

Durch mehrfaches ausgeführtes Schalten der Elektroden 9,9' lässt sich die Bewegung des Tropfens 7 auf der Oberfläche beliebig innerhalb des Elektrodenrasters steuern.
25 Auf diese Weise können auch verschiedene Tropfen 7, 8 an dieselbe Stelle verschoben und miteinander vereinigt werden.

Die Darstellung der Elektrodenanordnung ist in der Abbildung 1 dargestellt.

4-(6-Diethylamino-3-diethylimino-3H-xanthe-9-yl)-1,3-benzodisulfonsäure (Kiton

Rot, Konzentration 1×10^{-2} mol/l in Wasser) befindet sich auf der ultraphoben Oberfläche. Der Tropfen 7 wird entlang eines geschlossenen Weges über 8 Elektroden (Länge des Weges 40 mm) verschoben. Dieser Vorgang wird 10 mal wiederholt, so dass der Gesamtweg 400 mm beträgt. Anschließend wird der Tropfen entfernt und
5 ein Tropfen reines Wasser entlang des vorher verwendeten geschlossenen Weges ebenfalls 10 mal verschoben.

Dieser Tropfen wird spektralphotometrisch untersucht. Bis zu der Nachweisgrenze von 10^{-10} mol/l (bezogen auf das Tropfenvolumen) kann kein Farbstoff nachgewiesen werden. Die Verluste durch das Verschieben des Tropfens betragen somit weniger als 10 ppb.
10

Das hier gezeigte Beispiel kann in entsprechender Weise auch für Flüssigkeitstropfen verwendet werden, die von allen Seiten mit festen Wänden umgeben sind, z.B. in Spalten oder Röhren. Diese Ausführungen erlauben somit die verlustfreie Förderung von Flüssigkeiten allein durch die Änderung von elektrischen Feldern, d.h. ohne mechanisch bewegte Teile.
15

Beispiel 2

Die Figur 2 zeigt eine erfindungsgemäße Vorrichtung 1 zum vollständigen Übertragen von Flüssigkeitstropfen (hier wässrige Lösungen) mit Hilfe einer beweglichen Spitze 5.
20

Die Vorrichtung weist eine Trägerplatte 2 aus Aluminium mit einem ultraphoben Überzug und einer Spitze 5 auf. Die Spitze weist ebenfalls eine ultraphobe Oberfläche auf. Die Herstellung des ultraphoben Überzugs erfolgt gemäß Beispiel 1.
25

Handhabung der Vorrichtung:

Ein Tropfen 3 einer Lösung von 4-(6-Diethylamino-3-diethylimino-2H-xanthe-9-yl)-1,3-benzodisulfonsäure (Kiton Rot, Konzentration 1×10^{-2} mol/l in Wasser) befindet
30

sich auf der ultraphoben Oberfläche. Das Volumen beträgt $V = (300 \pm 0,05) \times 10^{-9}$ Liter.

Mit Hilfe der Spitze 5 kann der Tropfen 3 aufgenommen werden. Dazu nähert man die Spitze bis zu einem Abstand von ca. 5 mm, wobei zwischen Spitze 5 und der Substratplatte 2 eine Spannung von 800 V anliegt. Der Radius der Spitze beträgt ca. 0.5 mm. Der an der Spitze hängende Tropfen wird in eine Gefäß mit 65 µl Wasser durch Abschalten der Spannung übertragen.

Die Farbstoffkonzentration im Wasser wurde anschließend spektralphotometrisch zu $4,54 \times 10^{-7}$ mol/l bestimmt. Dies entspricht einem durch die Spitze übertragenen Volumen von $V = 2,95$ nl. Die Übertragung wurde 5 mal in gleicher Weise durchgeführt, wobei sich innerhalb des relativen Dosierfehlers von 1.5% kein Verlust des übertragenen Volumens ergibt.

Beispiel 3

Ein weiteres Beispiel zeigt das Dosieren und vollständige Übertragen von Flüssigkeitstropfen mit Hilfe der Vorrichtung in Figur 2.

Ein Tropfen 3 einer Lösung von 4-(6-Diethylamino-3-diethylimino-3H-xanthe-9-yl)-1,3-benzodisulfonsäure (Kiton Rot, Konzentration 1×10^{-2} mol/l in Wasser) befindet sich auf der ultraphoben Oberfläche. Das Volumen beträgt $V_3 = (3,00 \pm 0,05) \times 10^{-9}$ Liter.

Ein weiterer Tropfen 4 einer Lösung von 1,1'-Diethyl-4,4'-dicarbocyanin-iodid (Konzentration 1×10^{-2} mol/l in Wasser) befindet sich auf der ultraphoben Oberfläche. Das Volumen beträgt $V_4 = (3,00 \pm 0,05) \times 10^{-9}$ Liter.

der Spitze hängende Tropfen wird in eine Vertiefung der Vorrichtung geleitet. Abschalten der Spannung abgelegt. Der andere Tropfen 4 wird mit der Spitze aufge-

nommen und mit dem Tropfen 3 in der Vertiefung vereint. Anschließend werden beide Tropfen mit der Spitze aufgenommen und in ein Gefäß mit 65 µl Wasser gemäß Beispiel 2 übertragen.

- 5 Die Farbstoffkonzentrationen im Wasser wurden anschließend spektralphotometrisch bestimmt. Die Übertragung wurde 5 mal in gleicher Weise durchgeführt, wobei sich innerhalb der relativen Dosierfehler von 1.5 % kein Verlust der übertragenen Volumina V_3 und V_4 ergibt.

10 **Beispiel 4**

- Fig. 3 zeigt eine Anordnung zur kontrollierten Entnahme kleiner bekannter Flüssigkeitsvolumina aus einem Vorrat (Querschnittszeichnung). Die Anordnung besteht aus einer Elektrode 1 mit runder Spitze (Durchmesser 1mm) und einer ringförmigen Elektrode 2 (Innendurchmesser 0.5 mm). Beide Elektroden sind mit einem ultrahydrophoben Überzug versehen, dessen Herstellung in Beispiel 1 beschrieben ist. Die Anordnung wird in eine wässrige Lösung von 4-(6-Diethylamino-3-diethylimino-3H-xanthe-9-yl)-1,3-benzodisulfonsäure (Kitonrot, Konzentration 10^{-2} mol/l in Wasser) getaucht (wie in Fig. 3 gezeigt). Bei Anlegen einer Spannung von 900 V zwischen dem Ring 2 und der Elektrode 1 wird ein Flüssigkeitstropfen 4 aus dem Vorrat entnommen und bleibt an der Elektrode 1 haften. Durch seitliches Kippen und Ablegen des elektrischen Feldes kann der Tropfen in ein anderes Gefäß übertragen werden. Durch Messung der Fluoreszenzintensität des Farbstoffs in einem bekannten Volumen Wasser wurde das Volumen des Tropfens 4 bestimmt. Man erhält nach 20 30maliger Wiederholung der Entnahme ein Volumen von $(65 \pm 0.2) \times 10^{-9}$ Liter.
- 25

Beispiel 5

- Anstelle der ringförmigen Elektrode 2 der Vorrichtung in Fig. 3 kann auch eine Anordnung wie in Fig. 4 verwendet werden. Hier werden drei runde Elektroden (Durchmesser 1mm) mit einem ultrahydrophoben Überzug versehen, dessen Herstellung in Beispiel 1 beschrieben ist. Die Elektroden werden wie in Fig. 4 beschrie-
- 30

ben zur Bildung eines nahezu dreieck-förmigen Spates M angeordnet, der die gleiche Funktion der Ringelektrode 2 in Fig. 3. hat. Mit dieser Anordnung wird wie in Beispiel 4 ein Flüssigkeitstropfen aus einem Vorrat entnommen. Man erhält bei 30-maliger Wiederholung der Dosierung ein Volumen von $(50 \pm 0.3) \times 10^{-12}$ Liter.

5

In ähnlicher Weise können andere Strukturen (im Querschnitt bzw. in Draufsicht runde, quadratische oder beliebig geformte Spalte) anstelle des Ringes 2 in Fig. 3 zur Dosierung verwendet werden. Besonders eignen sich hierzu Strukturen, die durch bekannte Mikrostruktur-Techniken (z.B. Licht-, Röntgen- oder Elektronen-lithographische Techniken) erzeugt werden können, da kleine zu dosierende Volumina entsprechend kleine Strukturen benötigen.

10

Patentansprüche:

1. Verfahren zum Bewegen oder Dosieren von Flüssigkeitstropfen im mikrosko-
pischen Maßstab, dadurch gekennzeichnet, dass die Flüssigkeitstropfen auf
5 einem Träger (2) mit einer ultraphoben Oberfläche mit Hilfe eines inhomoge-
nen elektrischen Feldes, bevorzugt mit einem inhomogenen elektrischen Feld
zwischen dem Träger (2) und einem Manipulator (5), bewegt werden.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Manipulator
10 (5) eine elektrisch geladene Spitze (5) oder ein Draht, insbesondere mit einer
ultraphoben Oberfläche verwendet wird.
3. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,
dass zur Erzeugung des elektrischen Feldes zwischen Manipulator (5) und
15 Träger (2) eine Spannung von 100 bis 1000 Volt, vorzugsweise von 400 bis
600 Volt angelegt wird.
4. Vorrichtung zum Dosieren von Flüssigkeitstropfen, aufweisend wenigstens
20 einen Träger (2) mit ultraphober Oberfläche, gegebenenfalls mindestens ein
Flüssigkeitsreservoir, einen elektrisch aufladbaren Manipulator (5) und ein
Mittel zur Erzeugung eines inhomogenen elektrischen Feldes.
5. Vorrichtung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Manipu-
25 lator (5) eine Spitze mit einer ultraphoben Oberfläche aufweist, insbesondere
mit einem Durchmesser von 0,01 bis 1 mm.
6. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet,
dass die ultraphobe Oberfläche eine Oberflächentopographie aufweist, bei der
30 die Ortsfrequenz f der einzelnen Fourierkomponenten und deren Amplituden
 $a(f)$ ausgedrückt durch das Integral der Funktion $F(\log f) = 3 + \log(a(f) f)$ er-
rechnet zwischen den Integrationsgrenzen $\log(f_1/\mu\text{m}^{-1}) = -3$ und $\log(f_1/\mu\text{m}^{-1})$

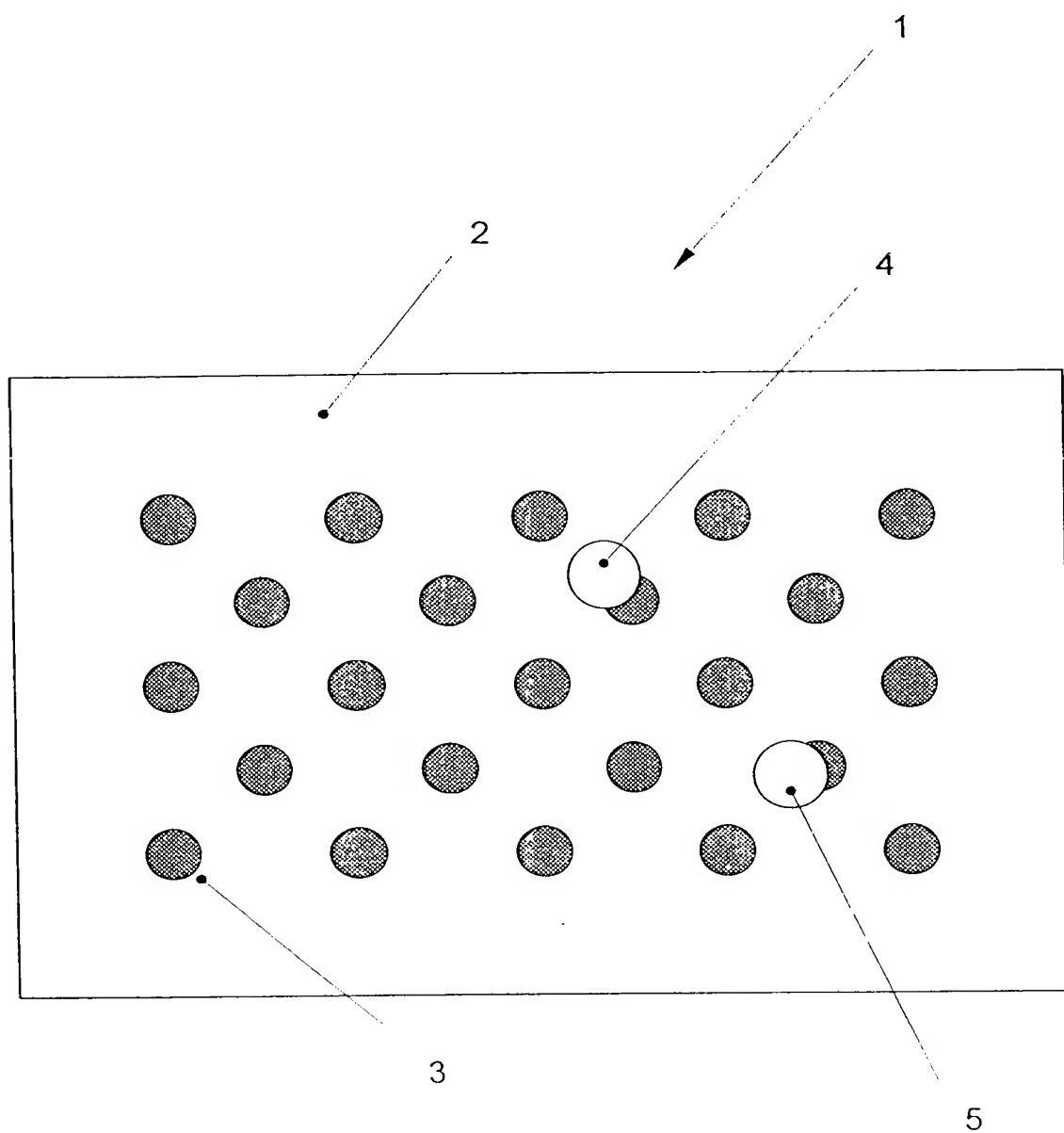
= 3, mindestens 5 beträgt und die aus ultraphoben Polymeren oder haltbar ultraphoben Materialien besteht.

- 5 7. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die ultraphobe Oberfläche eine strukturierte und mit einem ultraphoben Material überzogene Aluminium Oberfläche ist.
- 10 8. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die ultraphobe Oberfläche eine mit Wasserdampf behandelte und mit einem ultraphoben Material überzogene Aluminium Oberfläche ist.
- 15 9. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die ultraphobe Oberfläche eine mit Ni(OH)_2 -Partikeln beschichtete und mit einem ultraphoben Material überzogene Oberfläche ist.
- 20 10. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die ultraphobe Oberfläche eine gesandstrahlte und mit einem ultraphoben Material überzogene Oberfläche ist.
- 25 11. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die ultraphobe Oberfläche eine laserstrukturierte und mit einem ultraphoben Material überzogene Wolframcarbid Oberfläche ist.
12. Verwendung der Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 4 bis 11 zur Dosierung von Flüssigkeiten im mikroskopischen Maßstab, insbesondere im Bereich von 10^{-6} bis 10^{-12} Liter, bevorzugt von 10^{-9} bis 10^{-6} Liter.
13. Verwendung der Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 4 bis 11 zur

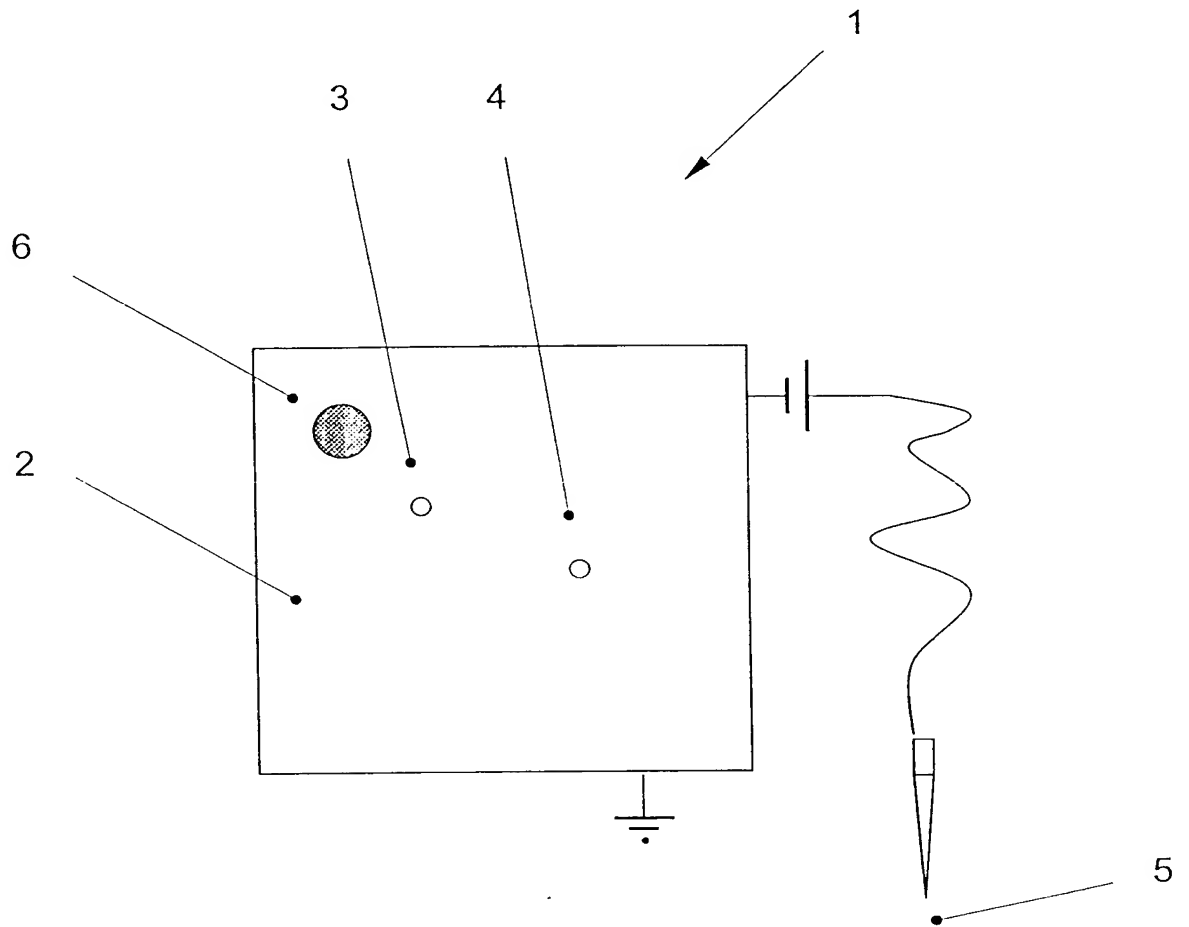
Verfahren und Vorrichtung zum Bewegen von mikroskopischen Flüssigkeits-
mengen

Z u s a m m e n f a s s u n g

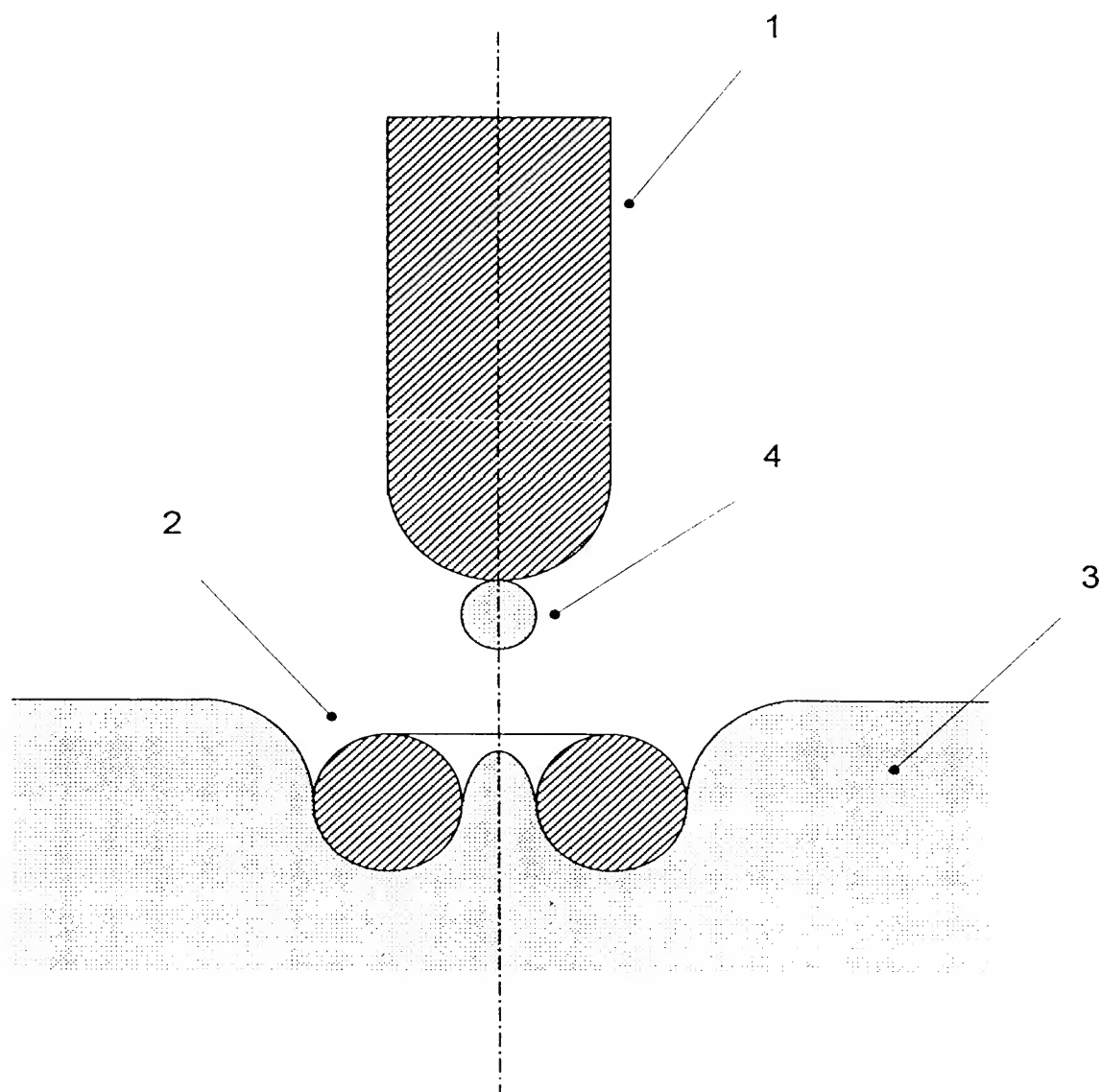
Es wird ein Verfahren und eine Vorrichtung beschrieben, die zum Bewegen und Dosieren von Flüssigkeitsmengen im mikroskopischen Maßstab mit einem Volumen von insbesondere 10^{-12} bis 10^{-6} Liter geeignet ist, mit Hilfe eines elektrischen Feldes unter Nutzung eines Trägers mit einer ultraphoben Oberfläche.



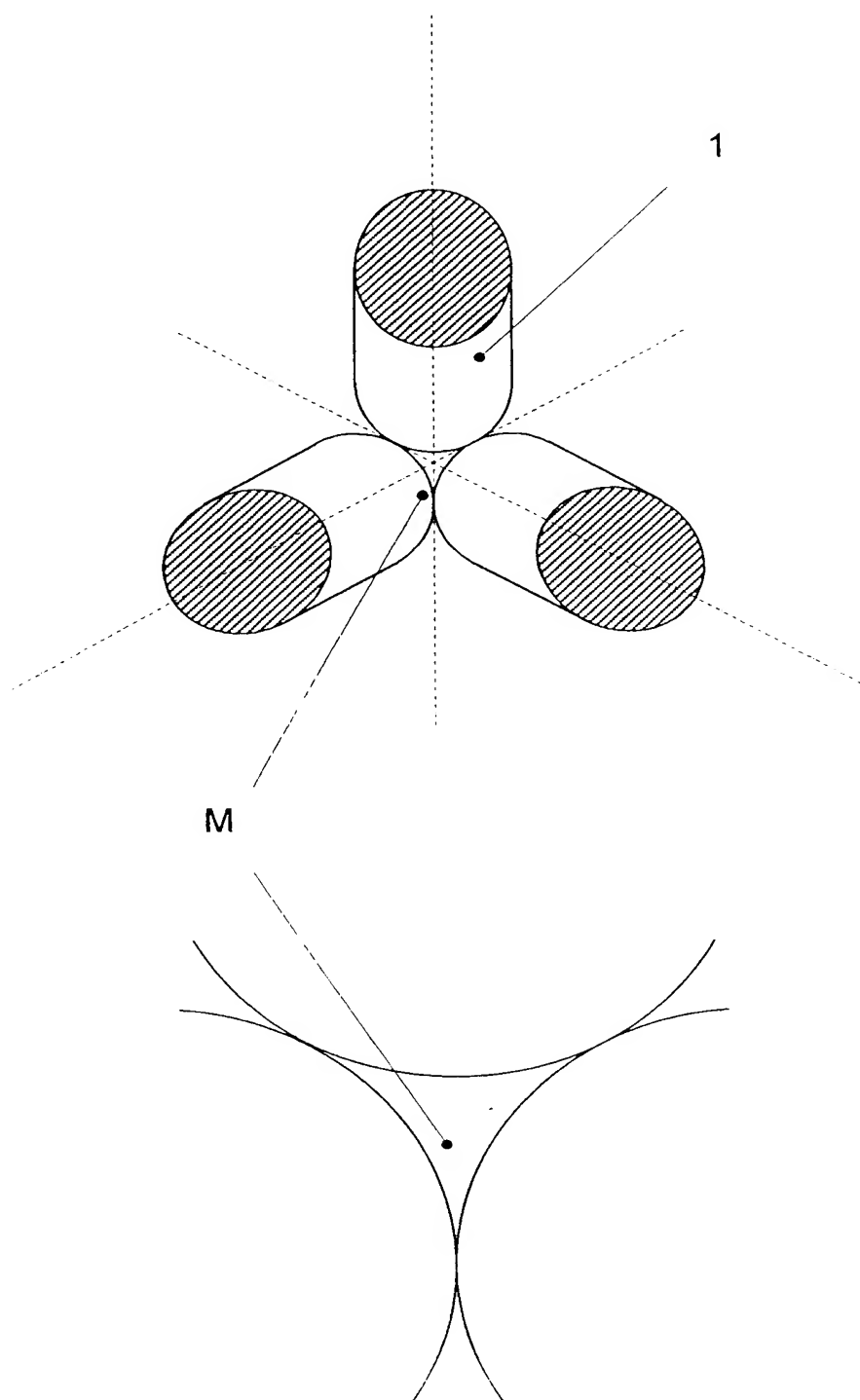
Figur 1



Figur 2



Figur 3



Figur 4